

PCTORGANISATION MONDIALE DE LA PROPRIÉTÉ INTELLECTUELLE
Bureau international

DEMANDE INTERNATIONALE PUBLIÉE EN VERTU DU TRAITE DE COOPERATION EN MATIERE DE BREVETS (PCT)

(51) Classification internationale des brevets ⁷ : A61K 9/16, 35/78	A2	(11) Numéro de publication internationale: WO 00/69414 (43) Date de publication internationale: 23 novembre 2000 (23.11.00)
<p>(21) Numéro de la demande internationale: PCT/FR00/01316</p> <p>(22) Date de dépôt international: 17 mai 2000 (17.05.00)</p> <p>(30) Données relatives à la priorité: 09/312,485 17 mai 1999 (17.05.99) US</p> <p>(71) Déposant: D.B.F. [FR/FR]; 120, Bureaux de la Colline, F-92210 Saint-Cloud (FR).</p> <p>(72) Inventeurs: DEBREGEAS, Patrice; 30, rue des Saints Pères, F-75007 Paris (FR). LEDUC, Gérard; La Grange, Labrosse, F-45330 Malesherbes (FR). BERNABE, Domingo; 16, rue Daguerre, F-95330 Domont (FR).</p> <p>(74) Mandataires: MARTIN, Jean-Jacques etc.; Cabinet Regim- beau, 26, avenue Kléber, F-75116 Paris (FR).</p>		<p>(81) Etats désignés: AE, AG, AL, AM, AT, AU, AZ, BA, BB, BG, BR, BY, CA, CH, CN, CR, CU, CZ, DE, DK, DM, DZ, EE, ES, FI, GB, GD, GE, GH, GM, HR, HU, ID, IL, IN, IS, JP, KE, KG, KP, KR, KZ, LC, LK, LR, LS, LT, LU, LV, MA, MD, MG, MK, MN, MW, MX, NO, NZ, PL, PT, RO, RU, SD, SE, SG, SI, SK, SL, TJ, TM, TR, TT, TZ, UA, UG, UZ, VN, YU, ZA, ZW, brevet ARIPO (GH, GM, KE, LS, MW, SD, SL, SZ, TZ, UG, ZW), brevet eurasién (AM, AZ, BY, KG, KZ, MD, RU, TJ, TM), brevet européen (AT, BE, CH, CY, DE, DK, ES, FI, FR, GB, GR, IE, IT, LU, MC, NL, PT, SE), brevet OAPI (BF, BJ, CF, CG, CI, CM, GA, GN, GW, ML, MR, NE, SN, TD, TG).</p> <p>Publiée <i>Sans rapport de recherche internationale, sera republiée dès réception de ce rapport.</i></p>
<p>(54) Title: GRANULES CONTAINING A PLANT SUBSTANCE AND METHOD FOR PRODUCING THE SAME</p> <p>(54) Titre: GRANULES CONTENANT UNE SUBSTANCE VEGETALE ET LEUR PROCEDE DE PREPARATION</p> <p>(57) Abstract</p> <p>The invention relates to granules containing at least one plant substance, characterized in that they each comprise a neutral core, which has a grain size of between 200 and 4 000 μm and which is coated with a layer containing the plants substance, combined with a pharmaceutically suitable excipient. The inventive granules can be produced from a plant substance in a dried form (a plant powder or dry extract) or a liquid form (a fluid or soft extract), by grossing by powdering or by pulverization.</p> <p>(57) Abrégé</p> <p>La présente invention concerne des granules contenant au moins une substance végétale caractérisés en ce qu'il comprennent chacun un noyau neutre de granulométrie comprise entre 200 – 4000 μm enrobé d'une couche contenant la substance végétale associée à un excipient pharmaceutiquement acceptable. Ces granules peuvent être obtenus à partir d'une substance végétale sous forme desséchée (poudre de plantes ou extrait sec) ou liquide (extrait fluide ou mou), par montage, par poudrage ou par montage par pulvérisation.</p>		

UNIQUEMENT A TITRE D'INFORMATION

Codes utilisés pour identifier les Etats parties au PCT, sur les pages de couverture des brochures publiant des demandes internationales en vertu du PCT.

AL	Albanie	ES	Espagne	LS	Lesotho	SI	Slovénie
AM	Arménie	FI	Finlande	LT	Lituanie	SK	Slovaquie
AT	Autriche	FR	France	LU	Luxembourg	SN	Sénégal
AU	Australie	GA	Gabon	LV	Lettonie	SZ	Swaziland
AZ	Azerbaïdjan	GB	Royaume-Uni	MC	Monaco	TD	Tchad
BA	Bosnie-Herzégovine	GE	Géorgie	MD	République de Moldova	TG	Togo
BB	Barbade	GH	Ghana	MG	Madagascar	TJ	Tadjikistan
BE	Belgique	GN	Guinée	MK	Ex-République yougoslave de Macédoine	TM	Turkménistan
BF	Burkina Faso	GR	Grèce	ML	Mali	TR	Turquie
BG	Bulgarie	HU	Hongrie	MN	Mongolie	TT	Trinité-et-Tobago
BJ	Bénin	IE	Irlande	MR	Mauritanie	UA	Ukraine
BR	Brésil	IL	Israël	MW	Malawi	UG	Ouganda
BY	Bélarus	IS	Islande	MX	Mexique	US	Etats-Unis d'Amérique
CA	Canada	IT	Italie	NE	Niger	UZ	Ouzbékistan
CF	République centrafricaine	JP	Japon	NL	Pays-Bas	VN	Viet Nam
CG	Congo	KE	Kenya	NO	Norvège	YU	Yougoslavie
CH	Suisse	KG	Kirghizistan	NZ	Nouvelle-Zélande	ZW	Zimbabwe
CI	Côte d'Ivoire	KP	République populaire démocratique de Corée	PL	Pologne		
CM	Cameroun	KR	République de Corée	PT	Portugal		
CN	Chine	KZ	Kazakhstan	RO	Roumanie		
CU	Cuba	LC	Sainte-Lucie	RU	Fédération de Russie		
CZ	République tchèque	LI	Liechtenstein	SD	Soudan		
DE	Allemagne	LK	Sri Lanka	SE	Suède		
DK	Danemark	LR	Libéria	SG	Singapour		
EE	Estonie						

**"Granules contenant une substance végétale et
leur procédé de préparation"**

5 La présente invention a pour objet une nouvelle formulation sous la forme de granules contenant une substance végétale ainsi que son procédé de préparation.

10 Plus précisément, la présente invention concerne des granules contenant au moins une substance végétale et comprenant chacun un noyau neutre enrobé d'une couche contenant ladite substance végétale associé à un excipient pharmaceutiquement acceptable.

 Les formulations contenant des substances végétales déjà décrites dans l'art antérieur sont sous la forme de poudres, de granules, de comprimés ou de solutions buvables.

15 Le problème majeur des formulations sous la forme de poudre est que la poudre végétale doit être mélangée à des excipients eux aussi sous forme de poudre. L'on obtient alors un mélange de poudres peu homogène et difficilement reproductible.

20 De plus, les poudres sont très hygroscopiques et elles pompent donc l'humidité des granules et de la gélule, qui devient cassante. Ceci pose des problèmes de stabilité, et le dosage dans la gélule n'est pas homogène.

 Ce problème est résolu dans le cadre de la présente invention, par application d'une substance végétale sous forme sèche ou liquide sur des micrograins neutres : dans ce cas, il n'y a pas de mélange de poudre mais
25 seulement application de substances sèches ou liquides sur des granules neutres.

 Les granules selon l'invention présentent l'avantage d'être plus faciles à conditionner en gélules que des poudres, d'être plus stables au stockage que les formulations de l'art antérieur et de permettre un dosage reproductible.

30 Quant aux comprimés, ils présentent les mêmes problèmes que les poudres. Par ailleurs, les extraits de plantes ne sont pas toujours compressibles et les agents de compression ne sont pas toujours autorisés dans l'industrie alimentaire.

 Enfin, les formes fluides buvables sont souvent amères et nauséabondes si bien qu'il faut ajouter des édulcorants et des stabilisants. En outre, les formes

fluides buvables peuvent présenter une instabilité physique et chimique au cours de la conservation, une faible teneur en constituants végétaux caractéristiques, et contiennent fréquemment de l'alcool éthylique en quantité plus ou moins importante ce qui n'est généralement pas souhaité pour l'administration par voie orale de produits médicamenteux.

La forme multiparticulaire de la formulation de l'invention permet d'obtenir un profil de libération régulier et reproductible.

En outre, les granules de l'invention qui comportent chacun une couche de substance végétale montée sur un noyau neutre peuvent être enrobés d'une couche externe afin de modifier leurs propriétés. La couche externe comprend par exemple un polymère entérique, un polymère destiné à prolonger la libération de la substance végétale ou un polymère destiné à masquer le goût ou l'odeur de la substance végétale.

La formulation selon l'invention présente l'avantage d'être stable au cours du stockage, de présenter une biodisponibilité améliorée, et de pouvoir intégrer des doses élevées de substance végétale.

FR 2 721 512 décrit un procédé de préparation de granules par extrusion-sphéronisation à partir d'un polymère aux propriétés absorbantes et adsorbantes. Le polymère est pulvérisé avec un extrait végétal fluide hydroalcoolique.

Le polymère, synthétique ou naturel, est éventuellement associé à des substances auxiliaires, comme le lactose ou la PVP, qui permettent de moduler la porosité des sphéroïdes et leur vitesse de dissolution.

La technique d'extrusion-sphéronisation présente de nombreux inconvénients : elle nécessite l'adjonction d'une quantité d'eau au moins égale à la quantité des excipients, les granules obtenus par cette technique présentent des taux d'humidité élevés et leur séchage est très long. En outre, le procédé décrit dans FR 2 721 512 utilise des poudres.

FR 2 616 068 décrit un procédé qui consiste à granuler un extrait végétal sec ou mou avec de la méthylcellulose ou de la silice.

FR 2 682 874 décrit un procédé de préparation d'un extrait de principe actif sous forme sèche à partir d'un extrait fluide, qui consiste à adsorber une solution hydroalcoolique du principe actif sur des grains poreux de cellulose ou de silice. Les grains ont une granulométrie de l'ordre du micron. Ces grains sont ensuite adsorbés

sur des granules poreuses de 0,1 à 0,5 mm de diamètre, qui sont par exemple constituées de sucre.

FR 2 737 134 décrit un procédé qui consiste à enrober des noyaux, de diamètre inférieur à 0,01 mm, constitués de maltisorb ou d'un mélange bicarbonate
5 de sodium/citrate, avec un composé sous forme de poudre et un composé en solution. Le composé en solution est une huile essentielle et/ou un extrait fluide concentré de plante.

La présente invention a pour objet des granules qui remédient aux inconvénients des formulations de l'art antérieur. Ces granules contenant au moins
10 une substance végétale sont caractérisés en ce qu'ils comprennent chacun un noyau neutre de granulométrie comprise entre 0,2 et 4 mm enrobé d'une couche contenant la substance végétale associée à un excipient pharmaceutiquement acceptable.

La substance végétale peut être issue des plantes choisies parmi l'ail, l'échinacée, le ginkgo biloba, le ginseng, l'harpagophytum, le kawa kawa, le
15 millepertuis, le thé vert, la valériane, la vigne rouge, l'artichaut, l'aubépine, la bardane, le bouleau, la bourdaine, le cassis, le chardon Marie, le fucus, l'hamamelis, le marron d'Inde, la mélisse, l'orthosiphon, la passiflore, le pissenlit, la prêle, la reine des prés, la sauge, la spiruline, le boldo, l'ortie, le palmier d'Amérique du Nord et leurs mélanges.
20

Le noyau neutre est constitué d'une substance choisie parmi le sucre, l'amidon, le mannitol, le sorbitol, le xylitol, la cellulose, le talc et leurs mélanges.

Les noyaux neutres peuvent être également constitués d'un cœur d'amidon/saccharose dans les proportions massiques 20/80 enrobé de 80 % en
25 poids d'amidon. Dans de tels noyaux neutres, la proportion massique de sucre est avantageusement inférieure à 20 %.

La couche contenant la substance végétale peut contenir un liant. On utilise avantageusement comme liant un sucre comme le saccharose, la polyvinylpyrrolidone (PVP), la gomme laque ou l'hydroxypropylméthylcellulose.

30 Les granules selon l'invention peuvent être constitués d'un noyau neutre enrobé d'une couche contenant la substance végétale, elle même enrobée d'une couche externe destinée à masquer le goût et/ou l'odeur de la substance végétale, à retarder sa libération ou à contrôler sa libération.

Lorsque la couche externe est destinée à contrôler la libération de la substance végétale elle contient avantageusement de la gomme laque, de la PVP, un copolymère de l'acide méthacrylique (Eudragit®) ou une dispersion colloïdale d'éthylcellulose (Aquacoat®) avec un plastifiant.

5 Lorsque la couche externe est destinée à retarder la libération de la substance végétale, elle contient un copolymère de l'acide méthacrylique, de la gomme laque ou une dispersion colloïdale d'éthylcellulose (Aquacoat®) avec un plastifiant.

10 Comme polymère destiné à masquer le goût et/ou l'odeur de la substance végétale, on pourra utiliser un copolymère de l'acide méthacrylique (l'Eudragit E 100®), une dispersion de polyacrylate (l'Eudragit NE 30D®) ou l'hydroxypropylméthylcellulose (Pharmacoat®).

15 On peut utiliser comme polymère entérique la gomme laque en pulvérisant une solution alcoolique à 10 % en poids de gomme laque. A des concentrations supérieures, comprises entre 20 et 40 %, la gomme laque remplit la fonction de polymère à libération retardée. Dans les granules, la teneur en substance végétale est comprise entre 0,1 mg/g et 750 mg/g.

20 La présente invention concerne en particulier des granules d'ail à odeur et goût masqués, des granules de ginkgo biloba une prise jour, des granules de ginseng à libération prolongée, des granules d'Harpagophytum entériques, des granules de thé vert à libération prolongée, des granules d'orthosiphon à libération prolongée, des granules de valériane à goût et odeur masqués et des granules de millepertuis à libération prolongée.

25 La présente invention concerne également un procédé de préparation des granules décrits précédemment. Le procédé selon l'invention permet une meilleure reproductibilité du dosage. Les granules selon l'invention peuvent contenir plusieurs substances végétales utilisées sous la forme de poudre de plantes, d'extraits secs, mous ou fluides de plantes ou de leurs mélanges.

30 Selon la définition donnée dans la Pharmacopée, les extraits végétaux sont des préparations concentrées, liquides, solides ou de consistance intermédiaire, généralement obtenues à partir de matières premières végétales séchées. Pour certaines préparations, les matières à extraire peuvent subir un traitement préalable tel que l'inactivation d'enzymes, le broyage ou le dégraissage.

Les extraits fluides sont des préparations liquides dont, en général, une partie en masse ou en volume correspond à une partie en masse de matière première séchée. Ces préparations sont ajustées, si nécessaire, de façon à répondre aux exigences de la teneur en solvants, en constituants ou en résidu sec.

5 Les extraits mous sont des préparations de consistance intermédiaire entre les extraits fluides et les extraits secs. Les extraits mous sont préparés par évaporation partielle du solvant ayant servi à leur préparation. Seuls l'éthanol de titre approprié ou l'eau sont utilisés. Les extraits mous ont en général un résidu sec qui n'est pas inférieur à 70 pour cent m/m. Ils peuvent contenir des conservateurs
10 antimicrobiens appropriés.

Les extraits secs sont des préparations solides, obtenues par évaporation du solvant ayant servi à leur production. Les extraits secs ont en général un résidu sec qui n'est pas inférieur à 95 pour cent m/m. Des substances inertes appropriées peuvent être ajoutées.

15 Les poudres de plantes sont obtenues à partir de plantes entières ou parties de plantes fragmentées ou coupées, utilisées en l'état, sous forme desséchée.

Selon le procédé de l'invention, les granules sont obtenus par montage par poudrage lorsque la substance végétale est sous la forme de poudre de plantes ou
20 d'un extrait sec.

Le montage par poudrage est avantageusement effectué par pulvérisation alternée d'une solution alcoolique ou hydroalcoolique d'un liant, et de la substance végétale sous forme desséchée (poudre ou extrait sec).

25 Les granules sont obtenus par montage par pulvérisation lorsque la substance végétale est sous la forme d'un extrait mou ou fluide.

Dans le cas d'un extrait fluide, la couche active peut être enrobée d'une couche obtenue par pulvérisation d'une solution d'un liant. L'extrait fluide contient de préférence environ 30 à 40 % d'alcool.

30 Le procédé selon l'invention permet avantageusement de limiter la quantité de solvant organique utilisée. Au cours du procédé de l'invention, on utilise 5 à 25 % en poids de solvants organiques.

La taille des granules utilisés sera choisie en fonction du type d'extrait utilisé et en fonction du dosage souhaité.

Préférentiellement, la taille des neutres est comprise entre 200 et 900 μm , lorsque la substance végétale est sous forme desséchée (poudre ou extrait sec).

La taille des neutres est comprise entre 900 et 1250 μm , lorsque la substance végétale est sous forme liquide (extrait mou ou fluide).

5 Le pourcentage massique de substance végétale sous forme d'extrait fluide, utilisé dans le procédé de l'invention est avantageusement compris entre 15 et 50 % par rapport au poids des granules.

10 Le pourcentage massique de substance végétale sous forme desséchée (extrait, poudre) peut aller jusqu'à 75 % par rapport au poids des granules, il est de préférence compris entre 35 et 55 %.

Les granules selon l'invention sont préparés selon des techniques d'enrobage connus de l'homme du métier, de préférence en turbine ou en lit d'air fluidisé.

15 L'invention est illustrée de façon non limitative par les exemples suivants.

Exemple 1 : Thé vert (extrait sec)

20 On prépare des granules de thé vert selon la succession d'étapes suivantes dans une turbine conventionnelle. Le thé vert est sous la forme d'un extrait sec.

	QUANTITE (KG)
Neutres®	32,5 – 33,5
<u>Montage</u>	
Extrait sec de thé vert	40,5 – 41,5
PVP à 20 % dans alcool	14 – 20
<u>Prémontage</u>	
PVP à 20 % dans alcool	4
Talc	1,6
<u>Lubrification</u>	
Talc	0,1

Les Neutres utilisées ont une granulométrie comprise entre 700 et 900 μm .

L'étape de montage du thé vert peut être effectuée en une ou plusieurs fois par pulvérisation alternée de l'extrait végétal et d'une solution de polyvinylpyrrolidone (PVP K30®) à 20 % dans l'éthanol.

5 Durant les étapes de montage, prémontage et lubrification, les granules sont tamisés respectivement à 1,0 – 1,18 mm, à 1,18 – 1,25 mm et de nouveau à 1,18 – 1,25 mm, puis séchés pendant 8 heures, respectivement à température ambiante et 30 °C.

On obtient des granules de formule suivante :

	Pourcentage massique
Extrait sec de thé vert	49,9 – 52,3
Neutres®	40,0 – 42,2
PVP K30®	4,5 – 6,7
Talc	2 – 2,2

10

Leur teneur en eau est de l'ordre de 0,7 – 1,5 % en masse.

Exemple 2 : Harpagophytum (extrait sec)

MATIERES PREMIERES	POURCENTAGE MASSIQUE
Neutres	39,9
Extrait sec d'harpagophytum	35,4
PVP K30®	2,6
GLDB*	2,2
Alcool 95°	19,4
Talc	0,5

*GLDB : Gomme Laque Décirée Blanchie.

15

Les Neutres ont une granulométrie comprise entre 700 et 900 microns.

Les Neutres et l'extrait végétal sont pulvérisés avec une solution alcoolique de polyvinylpyrrolidone. Les granules sont tamisés et séchés. Au cours d'une deuxième étape, on applique une couche de gomme laque en utilisant toujours une

20

solution alcoolique de polyvinylpyrrolidone.

Les granules sont à nouveau tamisés et séchés.

Enfin, les granules sont lubrifiés avec du talc.

Exemple 3 : Harpagophytum (extrait fluide)

On prépare les granules de composition suivante, selon le procédé décrit ci-après.

MATIERES PREMIERES	POURCENTAGE MASSIQUE
Extrait fluide d'harpagophytum	18,5
Neutres®	67,4
Saccharose crist. fin	4,1
Eau purifiée	4,1
Alcool	5,2
Talc	0,7

5

Les Neutres sont introduits dans la cuve et l'extrait fluide est pulvérisé par fractions. Les granules sont calibrés par tamisage puis séchés sous lit d'air. On applique ensuite une solution de saccharose à 33 % dans un mélange éthanol/eau. Les granules sont à nouveau tamisés et séchés, puis lubrifiés avec du talc.

10

Exemple 4 : Ginkgo biloba (extrait sec)

MATIERES PREMIERES	POURCENTAGE MASSIQUE
Neutres®	41,9
Extrait sec de ginkgo biloba	30,4
PVP K 30®	5,5
Alcool 95°	21,9
Talc	0,3

Exemple 5 : Ginkgo biloba (extrait fluide)

15

MATIERES PREMIERES	POURCENTAGE MASSIQUE
Extrait fluide de ginkgo biloba	19,2
Neutres®	61,5
PVP K 30®	3,0
Alcool à 95°	12,3
Talc	4,0

Les Neutres sont introduits dans la cuve et l'extrait fluide est pulvérisé par fractions. Les granules sont calibrés par tamisage puis séchés sous lit d'air. On applique ensuite une solution de polyvinylpyrrolidone dans l'alcool. Les granules sont à nouveau tamisés et séchés, puis lubrifiés avec du talc.

5

Exemple 6 : Valériane (extrait sec)

	Quantité en %
Extrait sec de valériane	50,0%
Microgranules neutres (taille 700 à 900 µm)	35,0%
Povidone (PVP)	7,0%
Dispersion de Polyacrylate à 30 pour cent (Eudragit® NE 30 D)	5,0%
Talc	3,0%
Ethanol*	quantité suffisante
Eau purifiée*	quantité suffisante

* substances disparaissant au cours du process de fabrication

10

Le procédé de fabrication s'articule en 2 étapes principales:

- application de l'extrait sec de Valériane par poudrage sur des microgranules neutres, à l'aide d'un liant : solution alcoolique de PVP à 20%,
- enrobage des microgranules par un agent filmogène.

15

Le mode d'application de la matière active est discontinu, composé d'une succession de phases d'application alternées avec des phases de tamisage et de séchage durant lesquelles les microgranules sont placés sous un courant d'air chaud.

20

La phase d'enrobage se fait par pulvérisation de l'agent filmogène, sous forme de suspension à 30% dans l'eau, et d'une proportion de talc (prévenant la formation d'agréats) suivie par une phase de tamisage et de séchage.

Enfin, les microgranules sont lubrifiés par addition de talc, réduisant l'électricité statique, facilitant le remplissage dans les gélules.

25

Exemple 7 : Passiflore (extrait sec)

	Quantité en %
Extrait sec de passiflore	49,9%
Microgranules neutres (taille 700 à 900 µm)	39,9%
Povidone (PVP)	6,7%
Copolymère de l'acide méthacrylique (Eudragit® E 100)	1,9%
Talc	1,6%
Ethanol*	quantité suffisante

* substance disparaissant au cours du process de fabrication

5 Le procédé de fabrication s'articule en 2 étapes principales:

- application de l'extrait sec de Passiflore par poudrage sur des microgranules neutres, à l'aide d'un liant : solution alcoolique de PVP à 20%,
- enrobage des microgranules par un agent filmogène.

10 Le mode d'application de la matière active est discontinu, composé d'une succession de phases d'application alternées avec des phases de tamisage et de séchage durant lesquelles les microgranules sont placés sous un courant d'air chaud.

15 La phase d'enrobage se fait par pulvérisation de l'agent filmogène, sous forme de solution alcoolique, et d'une proportion de talc (prévenant la formation d'agrégats) suivie par une phase de tamisage et de séchage.

Enfin, les microgranules sont lubrifiés par addition de talc, réduisant l'électricité statique, facilitant le remplissage dans les gélules.

20

25

30

Exemple 8 : Vigne rouge (extrait sec)

	Quantité en %
Extrait sec de vigne rouge	50,7%
Microgranules neutres (taille 550 à 750 µm)	40,6%
Povidone (PVP)	5,6%
Pharmacoat®	1,9%
Talc	1,2%
Ethanol*	quantité suffisante
Eau purifiée*	quantité suffisante

* substances disparaissant au cours du process de fabrication

5

Le procédé de fabrication s'articule en 2 étapes principales:

- application de l'extrait sec de Vigne rouge par poudrage sur des microgranules neutres, à l'aide d'un liant : solution alcoolique de PVP à 20%,
- enrobage des microgranules par un agent filmogène.

10

Le mode d'application de la matière active est discontinu, composé d'une succession de phases d'application alternées avec des phases de tamisage et de séchage durant lesquelles les microgranules sont placés sous un courant d'air chaud.

15

La phase d'enrobage se fait par pulvérisation de l'agent filmogène, sous forme de solution hydroalcoolique, et d'une proportion de talc (prévenant la formation d'agréats) suivie par une phase de tamisage et de séchage.

Enfin, les microgranules sont lubrifiés par addition de talc, réduisant l'électricité statique, facilitant le remplissage dans les gélules.

20

Exemple 9 : Harpagophytum (extrait sec)• **Formule :**

	Quantité en %
Extrait sec d'harpagophytum	49,0%
Microgranules neutres (taille 550 à 750 µm)	20,3%
Povidone (PVP)	10,2%
Copolymère de l'acide méthacrylique : Eudragit® L100	0,3%
Copolymère de l'acide méthacrylique : Eudragit® L30D	17,1%
Triéthyl citrate	1,7%
Talc	1,4%
Ethanol*	quantité suffisante
Eau purifiée*	quantité suffisante

5 * substances disparaissant au cours du process de fabrication
Le procédé de fabrication s'articule en 3 étapes principales:

- application de l'extrait sec d'Harpagophytum par poudrage sur des microgranules neutres, à l'aide d'un liant: solution alcoolique de PVP à 20%,
- prémontage avec l'Eudragit® L100, pour préparer la surface des microgranules à l'enrobage
- 10 - enrobage des microgranules par un agent filmogène : Eudragit® L30D additionné d'un plastifiant, assurant une gastroprotection.

15 Le mode d'application de la matière active est discontinu, composé d'une succession de phases d'application alternées avec des phases de tamisage et de séchage durant lesquelles les microgranules sont placés sous un courant d'air chaud.

 L'application des agents filmogènes se fait par pulvérisation (Eudragit® L100, Eudragit® L30D, additionné du plastifiant : le triéthylcitrate) suivie par une phase de tamisage et de séchage.

20 Enfin, les microgranules sont lubrifiés par addition de talc, réduisant l'électricité statique, facilitant ainsi le remplissage dans les gélules.

- Résultats des essais de gastroprotection sur 3 lots de microgranules d'harpagophytum

	Spécifications	BYHAR 005	BYHAR 006	BYHAR 007
Teneur en harpagoside	[1,90 - 2,10%]	2,01%	1,98%	1,99%
Test de gastroprotection (conforme USP/NF)	2 heures dans HCl \leq 10% 45 minutes à pH 6,8 \geq 80%	4,8% 82,1%	6,4% 85,1%	5,2% 81,8%

- 5 Les 3 lots de microgranules, fabriqués selon le procédé décrit ci-dessus, montrent des résultats conformes aux spécifications : ils sont gastroprotégés. L'harpagoside ne sera pas dégradé par les sucs gastriques.

Exemple 10 : Reproductibilité du procédé de fabrication.

10

1.1 Uniformité de dosage des gélules de microgranules.

- 1^{ère} série de valeur

Teneur en traceur	Lot BYVIG 002	Lot BYVIG 003	Lot BYVIG 0040
Teneur théorique (%)	5,44 %	5,54 %	5,52 %
Teneur mesurée (%)	5,44 %	5,53 %	5,52 %

15

Les quantités de matières premières introduites sont retrouvées dans les produits finis : les écarts observés entre les valeurs théoriques (quantités introduites) et les valeurs mesurées (quantités retrouvées) sont non significatifs, ils sont inférieurs à 1 %.

20

- 2^{nde} série de valeur

Teneur en traceur	Lot TGIN 001	Lot TGIN 002	Lot TGIN 003
Teneur théorique (%)	5,0 %	5,0 %	5,0 %
Teneur mesurée (%)	4,9 %	4,9 %	4,9 %

Les trois lots étudiés, de même formulation, fabriqués selon le même mode opératoire, présentent des teneurs en matières premières actives semblables,

1.2 Uniformité de masse des gélules de microgranules

5

Uniformité de masse	Normes	Lot 99.1.01	Lot 99.1.04	Lot 99.1.05
Masse moyenne	390 – 410 mg	393 mg	405 mg	401 mg
Ecart de $\pm 7,5$ %	≤ 2 gélules	Aucune gélule	1 gélule	Aucune gélule
Ecart de ± 15 %	Aucune gélule	Aucune gélule	Aucune Gélule	Aucune gélule

Les trois lots testés satisfont au test d'uniformité de masse : les masses moyennes sont comprises dans les limites d'acceptation et moins de 2 gélules présente un écart de plus ou moins 7,5 % de la masse moyenne et aucune gélule de plus ou moins 15 %.

10

Le process de fabrication conduit à des gélules de qualité constante, il est parfaitement reproductible.

2. Stabilité des formules

15

Résultats de stabilité sur trois lots de gélules de microgranules de même formulation, après conservation pendant 6 mois en conditions normales de conservation et 6 mois en vieillissement accéléré :

Teneur en traceur	TGIN 001			TGIN 002		
	T0	T+6 mois		T0	T+6 mois	
		Vieillissement accéléré	Conditions réelles		Vieillissement accéléré	Conditions réelles
Teneur théorique	5,0 %	5,0 %	5,0 %	5,0 %	5,0 %	5,0 %
Teneur mesurée	4,9 %	4,9 %	4,9 %	4,9 %	4,9 %	5,0 %

20

Teneur traceur	TGIN 003		
	T0	T ₊₆ mois	
		Vieillissement accéléré	Conditions réelles
Teneur théorique	5,0 %	5,0 %	5,0 %
Teneur mesurée	4,9 %	4,9 %	5,0 %

Les teneurs en traceurs des trois lots testés sont semblables aux teneurs théoriques et semblables à celles observées au temps T0 : les trois lots sont parfaitement stables.

REVENDEICATIONS

1. Granules contenant au moins une substance végétale caractérisés en ce qu'ils comprennent chacun un noyau neutre de granulométrie comprise entre 0,2 et 4 mm enrobé d'une couche contenant la substance végétale associée à un excipient pharmaceutiquement acceptable.
2. Granules selon la revendication 1, caractérisés en ce que le noyau neutre est constitué d'une substance choisie parmi le sucre, l'amidon, le mannitol, le sorbitol, le xylitol, la cellulose, le talc et leurs mélanges.
3. Granules selon la revendication 1 ou 2, caractérisés en ce que le noyau neutre est constitué d'un cœur d'amidon/saccharose dans les proportions massiques 20/80 enrobé de 80 % en poids d'amidon.
4. Granules selon l'une des revendications précédentes, caractérisés en ce que la couche contenant la substance végétale contient un liant comme le saccharose, la polyvinylpyrrolidone, la gomme laque ou l'hydroxypropylméthylcellulose.
5. Granules selon l'une des revendications précédentes, caractérisés en ce que la couche contenant la substance végétale est enrobée d'une couche externe destinée à masquer le goût et/ou l'odeur de la substance végétale, à retarder sa libération ou à contrôler sa libération.
6. Granules selon la revendication 5, caractérisés en ce que la couche externe est destinée à contrôler la libération de la substance végétale et contient de la gomme laque, de la PVP, un copolymère de l'acide méthacrylique ou une dispersion colloïdale d'éthylcellulose avec un plastifiant.
7. Granules selon la revendication 5, caractérisés en ce que la couche externe est destinée à retarder la libération de la substance végétale et contient un copolymère de l'acide méthacrylique, de la gomme laque ou une dispersion colloïdale d'éthylcellulose avec un plastifiant.
8. Granules selon la revendication 5, caractérisés en ce que la couche externe est destinée à masquer le goût et/ou l'odeur de la substance végétale et contient une dispersion de polyacrylate, un copolymère de l'acide méthacrylique ou de l'hydroxypropylméthylcellulose.
9. Granules selon l'une des revendications précédentes, caractérisés en ce que la substance végétale est choisie parmi l'ail, l'échinacée, le ginkgo biloba, le ginseng, l'harpagophytum, le kawa kawa, le millepertuis, le thé vert, la valériane,

la vigne rouge, l'artichaut, l'aubépine, la bardane, le bouleau, la bourdaine, le cassis, le chardon Marie, le fucus, l'hamamelis, le marron d'Inde, la mélisse, l'orthosiphon, la passiflore, le pissenlit, la prêle, la reine des prés, la sauge, la spiruline, le boldo, l'ortie, le palmier d'Amérique du Nord et leurs mélanges.

- 5 10. Granules selon l'une des revendications précédentes caractérisés en ce que la teneur en substance végétale est comprise entre 0,1 mg/g et 750 mg/g.
11. Procédé de préparation des granules selon l'une des revendications précédentes, caractérisé en ce que la substance végétale montée sur les noyaux neutres est sous la forme d'une poudre de plantes ou d'un extrait sec,
- 10 mou ou fluide.
12. Procédé de préparation selon la revendication 11, caractérisé en ce que les granules sont obtenus par montage par poudrage lorsque la substance végétale est sous forme sèche, c'est-à-dire sous forme de poudre de plantes ou d'extrait sec.
- 15 13. Procédé selon la revendication 11, caractérisé en ce que les granules sont obtenus par montage par pulvérisation lorsque la substance végétale est sous la forme d'un extrait mou ou fluide.
14. Procédé selon la revendication 13, caractérisé en ce que l'extrait fluide contient de 30 à 40 % d'alcool.
- 20 15. Procédé selon l'une des revendications 11 à 14, caractérisé en ce qu'on utilise 5 à 25 % en poids de solvants organiques.
16. Procédé selon l'une des revendications 11, 12 et 15, caractérisé en ce que la taille des neutres est comprise entre 200 et 900 μm , lorsque la substance végétale est sous forme desséchée.
- 25 17. Procédé selon l'une des revendications 11 et 13 à 15, caractérisé en ce que la taille des neutres est comprise entre 900 et 1250 μm , lorsque la substance végétale est sous la forme d'un extrait mou ou fluide.
18. Procédé selon l'une des revendications 11, 13 à 15 et 17, caractérisé en ce que le pourcentage massique de substance végétale sous forme d'extrait fluide
- 30 utilisée est compris entre 15 et 50 % par rapport au poids des granules.
19. Procédé selon l'une des revendications 11, 12, 15 et 16, caractérisé en ce que le pourcentage massique de substance végétale sous forme desséchée utilisée peut aller jusqu'à 75 % par rapport au poids des granules.

20. Procédé selon l'une des revendications précédentes, caractérisé en ce que les granules sont préparés en turbine ou en lit d'air fluidisé.